

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
31. Mai 2001 (31.05.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/38349 A2(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07K 14/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/11770

(22) Internationales Anmeldedatum:
25. November 2000 (25.11.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 57 043.4 26. November 1999 (26.11.1999) DE

(71) Anmelder und

(72) Erfinder: FORSSMANN, Wolf-Georg [DE/DE]; Blücherstrasse 5, 30175 Hannover (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ADERMANN, Knut [DE/DE]; Niedersächsisches Institut für Peptid-Forschung GmbH (IPF), Feodor-Lynen-Strasse 31, 30625 Hannover

(DE). KLÜVER, Enno [DE/DE]; Niedersächsisches Institut für Peptid-Forschung GmbH (IPF), Feodor-Lynen-Strasse 31, 30625 Hannover (DE). CONEJO, José, Ramon [ES/DE]; Feodor-Lynen-Strasse 5, 30625 Hannover (DE). NEHLS, Michael [DE/DE]; Paul-Keller-Strasse 6, 82131 Stockdorf (DE). WATTLER, Sigrid [DE/DE]; Bennostrasse 11 A, 82131 Stockdorf (DE).

(74) Anwälte: MEYERS, Hans-Wilhelm usw.; Postfach 10 22 41, 50462 Köln (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: NOVEL β -DEFENSINS(54) Bezeichnung: NEUE β -DEFENSINE

a	mBD1	ILTSLGRRTDQYKCLQHGGFCLRSSCPSTNKLOGTCKPDKPNCCKS
	mBD2	SLKSIQYEAELDHCHTNGGYCVRAICPPSARRPGSCFPEKNFCCKYMK
	mBD3	KKINNPVSLRKGGFC-WNRGIGNTRQIGSCGVPFLKCKRK
	mBD4	FTQIINNPTTCMTNGAIC-WGECPTAFRQIGNCGHFVRCCKIR
	mBD5	QDINSKRACYREGGEC-LQRCIGLFHKIGTCNFRF-KCKFQIPEKKTIL
	mBD6	QKINEPVSCIRNGGIC-QYRCIGLRHKIGTCGSPF-KCKK
	hBD1	GNFLTGLGHRSDHYNCVSSGGQCLYSACPIFTKIQGTQYRGKAKCKK
	hBD2	GIGDPVTCCLKSGAICHVPFCPRRYKQIGTCGLPGTKCKKPK

b	mBD5	QDINSKRACYREGGEC-LQRCIGLFHKIGTCNFRF-KCKFQIPEKKTIL
	mBD6	QKINEPVSCIRNGGIC-QYRCIGLRHKIGTCGSPF-KCKK

(57) Abstract: The invention relates to beta-defensins of the formula Z^1 -RCIGLXHKIGTC- Z^2 , wherein? \angle X = F or R and Z^1 and Z^2 are equal to each other or different from one another, Z^1 represents a substituted or unsubstituted amino acid residue, having at least one additional cysteine, Z^2 represents either a peptide residue of up to 20 amino acids, having at least two immediately adjacent cysteines or a carboxyl group or derivatized carboxyl group. The novel defensins can be used as antibiotic medicaments.(57) Zusammenfassung: β -Defensine der Formel Z^1 -RCIGLXHKIGTC- Z^2 wobei X = F oder R ist und Z^1 und Z^2 gleich oder verschieden sind, Z^1 einen substituierten oder unsubstituierten Aminosäurerest mit mindestens einem weiteren Cys bedeutet, Z^2 entweder ein Peptidrest von bis zu 20 Aminosäuren ist, mit mindestens zwei unmittelbar benachbarte Cys oder eine Carboxylgruppe oder derivatisierte Carboxylgruppe bedeutet. Die beschriebenen Defensine können als antibiotisch wirksame Arzneimittel eingesetzt werden.



FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.*

Veröffentlicht:

— *Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.*

Neue β -Defensine

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue β -Defensine gemäß Anspruch 1, Arzneimittel enthaltend die erfindungsgemäßen β -Defensine sowie Verwendungen der erfindungsgemäßen β -Defensine.

Defensine sind Polypeptide mit antibiotischer Wirkung. Aufgrund der zunehmenden Antibiotikaresistenz insbesondere von pathogenen Mikroorganismen ist es dringend erforderlich, das Arsenal der antibiotisch wirksamen Substanzen zu ergänzen, um diese Mikroorganismen erfolgreich zu bekämpfen. Defensine werden in Säugern in verschiedenen Geweben und Organen exprimiert.

Das der Erfindung zu Grunde liegende technische Problem bestand darin, weitere wirksame Defensine zur Verfügung zu stellen, die unter anderem als Arzneimittel eingesetzt werden können.

Erfindungsgemäß gelöst wird das angesprochene technische Problem durch β -Defensine der Formel



wobei

X = F oder R ist und

Z¹ und Z² gleich oder verschieden sind,

Z¹ einen substituierten oder unsubstituierten Aminosäurerest mit mindestens einem weiteren Cys bedeutet,

Z² entweder ein Peptidrest von bis zu 20 Aminosäuren mit mindestens zwei unmittelbar benachbarten Cys oder eine Carboxylgruppe oder eine derivatisierte Carboxylgruppe bedeutet.

In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen β -Defensins bedeutet Z¹ QDINSKRACYREGGECLQ und/oder QKINEPVSCIRNGGICQY und Z² NFRFKCCKFQIPEKTKIL und/oder GSPFKCCK.

Fig. 1a zeigt einige Aminosäuresequenzen von humanen und murinen β -Defensinen. Die erfindungsgemäß besonders bevorzugten β -Defensine sind mBD5 (Seq ID. No 1) und mBD6 (Seq ID. No 2). Die anderen Sequenzen mBD1 bis mBD4 stammen aus der Maus und sind an sich bekannt, ebenso wie die Sequenzen hBD1 und hBD2. Letztere stammen aus dem Menschen.

Fig. 1b zeigt die erfindungsgemäßen β -Defensine mBD5 (Seq ID. No 1) und mBD6 (Seq ID. No 2).

Fig. 2 zeigt ein Expressionsmuster des erfindungsgemäßen β -Defensins mBD5 in verschiedenen Geweben oder Organen der Maus. Die Ordinate ist in relativen Expressionseinheiten angegeben.

Fig. 3 zeigt ein Expressionsmuster des erfindungsgemäßen β -Defensins mBD6 in verschiedenen Geweben oder Organen der Maus. Die Ordinate ist in relativen Expressionseinheiten angegeben.

Fig. 4 zeigt in Tabellenform die minimale Hemmkonzentration (MIC minimum inhibitory concentration) der erfindungsgemäßen β -Defensine gegenüber verschiedenen Mikroorganismen. Die Werte sind in $\mu\text{g/mL}$ angegeben.

Fig. 5 zeigt eine Dosis-Wirkungskurve der erfindungsgemäßen β -Defensine. Die Ordinate der oberen Kurve zeigt als Angabe den cfu-wert (colony forming units), die Abszisse die steigende Konzentration des β -Defensins mBD5 sowie die daraus abgeleitete Ermittlung des IC_{50} Wertes (inhibitory concentration) für mBD5 gegen E. coli. Die untere Kurve zeigt dies entsprechend für mBD6.

Fig. 6 zeigt die Regulierung des erfindungsgemäßen β -Defensins mBD5 in NIH-3T3 Zellen. Die Ordinate zeigt relative Expressionseinheiten.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel enthalten als wirksamen Bestandteil mindestens ein erfindungsgemäßes β -Defensin. Dem Fachmann sind die gegebenenfalls zur Formulierung der β -Defensine als Arzneimittel einsetzbaren Hilfs- und Trägerstoffe geläufig. Die β -Defensine können in Mengen eingesetzt werden, die durch ihre therapeutische Breite definiert sind. Typischerweise werden sie in Mengen von 1 μ g bis 100 mg eingesetzt.

Die Formulierungen der erfindungsgemäßen β -Defensine als Lösung für intravenöse, intramuskuläre, subkutane und topische Applikation sind bevorzugt.

Die erfindungsgemäßen β -Defensine sind zur Behandlung von Infektionen geeignet. Insbesondere können die erfindungsgemäßen β -Defensine als antibiotisch wirksame Substanzen eingesetzt werden. Das antibiotische Spektrum der erfindungsgemäßen β -Defensine ist weit und reicht zum Beispiel zur Behandlung von Infektionen durch multiresistente Erreger, wie Streptokokkus, Bacillus, Pseudomonas, Echerichia, Staphylokokkus und Candida.

Patentansprüche1. β -Defensine der Formel

wobei

X = F oder R ist und

Z^1 und Z^2 gleich oder verschieden sind,

Z^1 einen substituierten oder unsubstituierten Aminosäurerest mit mindestens einem weiteren Cys bedeutet,

Z^2 entweder ein Peptidrest von bis zu 20 Aminosäuren ist, mit mindestens zwei unmittelbar benachbarte Cys oder eine Carboxylgruppe oder derivatisierte Carboxylgruppe bedeutet.

2. β -Defensin gemäß Anspruch 1, wobei

Z^1 = QDINSKRACYREGGECLQ und/oder QKINEPVSCIRNGGICQY ist.

3. β -Defensin gemäß Anspruch 1 oder 2, wobei

Z^2 = NFRFKCCKFQIPEKTKIL und/oder GSPFKCCK ist.

4. Arzneimittel enthaltend als wirksamen Bestandteil ein β -Defensin gemäß Anspruch 1, 2 oder 3.5. Verwendung eines β -Defensins nach Anspruch 1, 2 oder 3 als antibiotisch wirksame Substanz.

6. Verwendung eines β -Defensins nach Anspruch 1, 2 oder 3 zur Behandlung von Infektionen, insbesondere durch multiresistente Erreger, wie Streptokokkus, Bacillus, Pseudomonas, Echerichia, Staphylokokkus und Candida.
7. Verwendung eines β -Defensins nach Anspruch 1, 2 oder 3 zur Behandlung von Infektionen des Magen-Darm-Traktes, insbesondere durch Helicobacter pylori.

mBD1	ILTSLGRRTDQYKCLQHGGFCLRSSCPSENKLGITCKPDKPNCCKS
mBD2	SLKSIGYEAELDHCHTNGGYCVRAICPPSARRPGSCFPEKNPCCKYMK
mBD3	KKINNPVSCLRKGGRC-WNRCIGNTRQIGSCGVPFLKCCKRK
mBD4	FTQIINNPITCMTNGAIC-WGPCPTAFRQIGNCGHFKVRCCKIR
mBD5	QDINSKRACYREGGEC-LQRCIGLFHKIGTCNFRF-KCCKFQIPEKKTIL
mBD6	QKINEPVSCIRNGGIC-QYRCIGLRHKIGTCGSPF-KCCK
hBD1	GNFLTGLGHRSDHYNCVSSGGQCLYSACPIFTKIQGITCYRGKAKCCK
hBD2	GIGDPVTCCLKSGAICHVPFCPRRYKQIGITCGLPGTKCCKKP

Figur 1a

mBD5 QDINSKRA[C]YREGGEC-LQRCIGLFHKIGTCNFRF-KCCKFQIPEKKTKIL
mBD6 QKINEPVSCIRNGGIC-QYRCIGLRHKIGTCGSPF-KCCK

Figur 1b

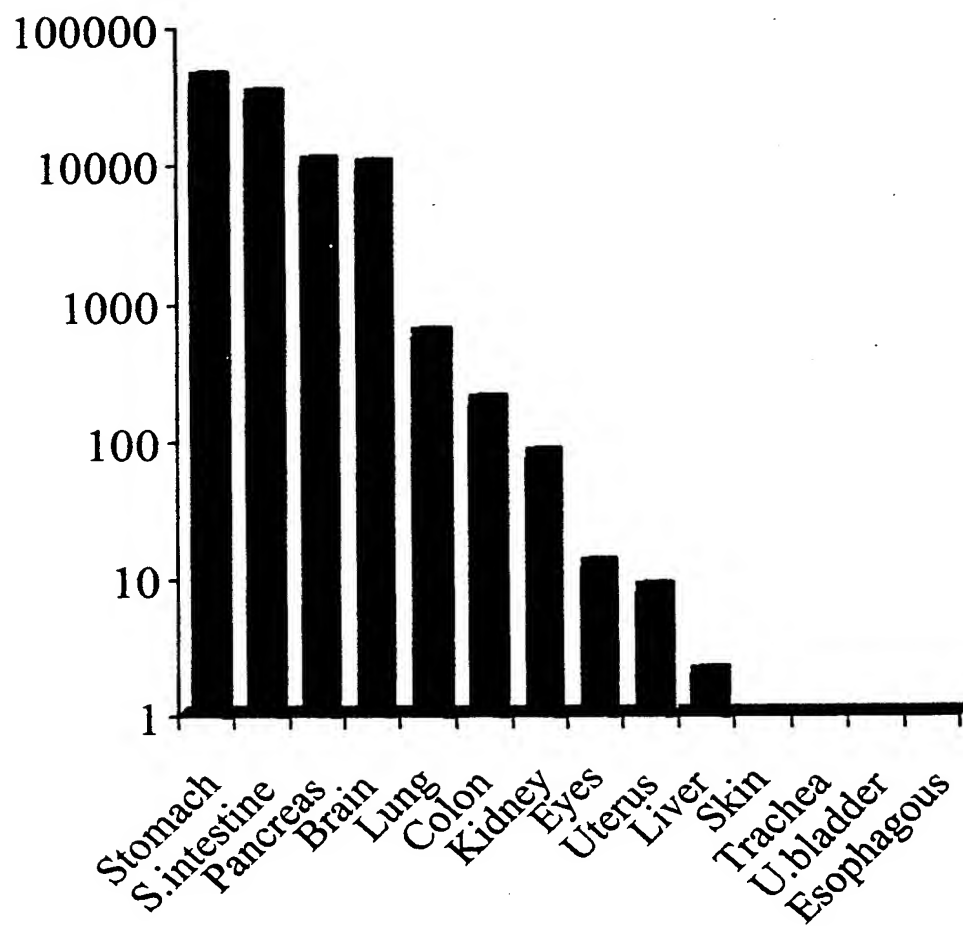
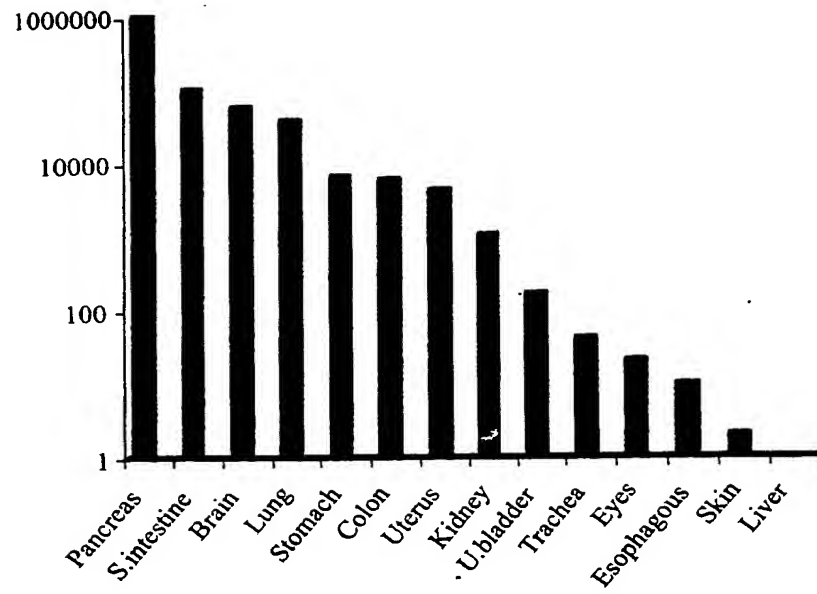


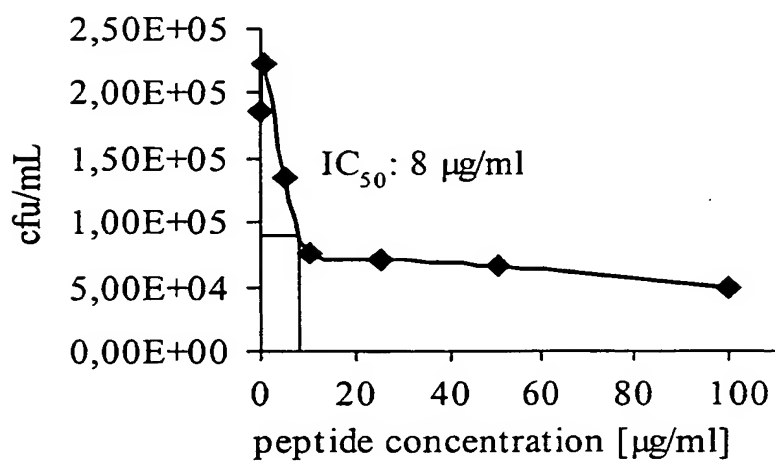
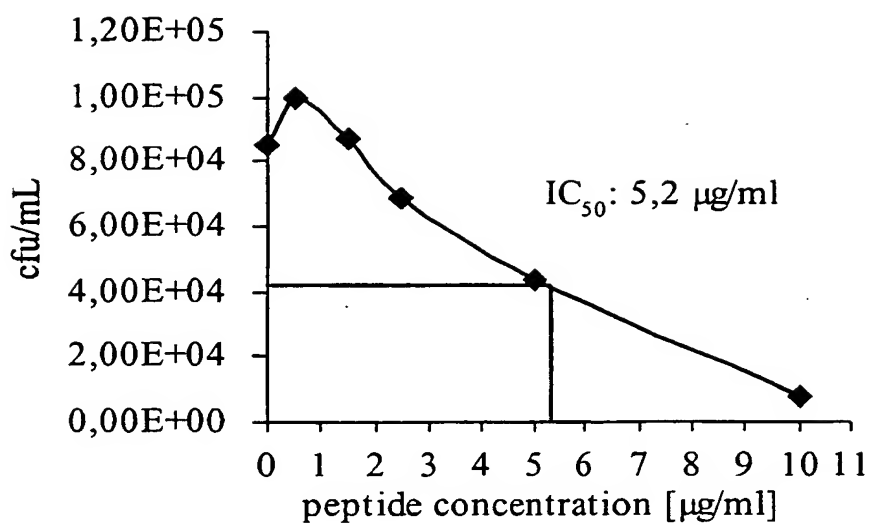
Figure 2



Figur 3

	<i>S. carnosus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>B. megaterium</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i> BL21
mBD5	10	12.5	5	125	70
mBD6	60	31.5	7.5	>250	>500

Figure 4



Figur 5

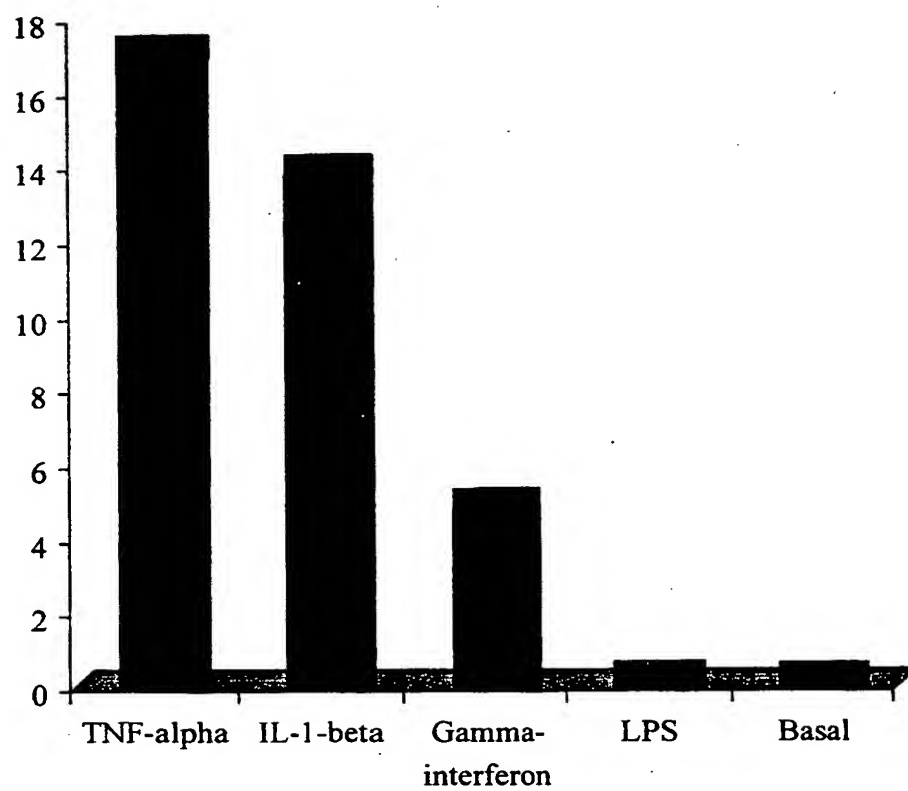


Figure 6

SEQUENZPROTOKOLL

<110> Forssmann, Wolf-Georg

<120> Neue Defensine

<130> 002168wo Defensine

<140>

<141>

<160> 2

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 49

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Gln	Asp	Ile	Asn	Ser	Lys	Arg	Ala	Cys	Tyr	Arg	Glu	Gly	Gly	Glu	Cys
1					5				10					15	

Leu	Gln	Arg	Cys	Ile	Gly	Leu	Phe	His	Lys	Ile	Gly	Thr	Cys	Asn	Phe
			20					25					30		

Arg	Phe	Lys	Cys	Cys	Lys	Phe	Gln	Ile	Pro	Glu	Lys	Lys	Thr	Lys	Ile
		35					40					45			

Leu

<210> 2

<211> 38

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Gln	Lys	Ile	Asn	Glu	Pro	Val	Ser	Cys	Ile	Arg	Asn	Gly	Gly	Ile	Cys
1				5					10					15	

Leu	Gln	Arg	Cys	Ile	Gly	Leu	Arg	His	Lys	Ile	Gly	Thr	Cys	Gly	Ser
			20					25					30		

Pro	Phe	Lys	Cys	Cys	Lys
					35

THIS PAGE BLANK (02410)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
31. Mai 2001 (31.05.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/38349 A3

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07K 14/47, A61K 38/17 (72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ADERMANN, Knut [DE/DE]; Niedersächsisches Institut für Peptid-Forschung GmbH (IPF), Feodor-Lynen-Strasse 31, 30625 Hannover (DE). KLÜVER, Enno [DE/DE]; Niedersächsisches Institut für Peptid-Forschung GmbH (IPF), Feodor-Lynen-Strasse 31, 30625 Hannover (DE). CONEJO, José, Ramon [ES/DE]; Feodor-Lynen-Strasse 5, 30625 Hannover (DE). NEHLS, Michael [DE/DE]; Paul-Keller-Strasse 6, 82131 Stockdorf (DE). WATTLER, Sigrid [DE/DE]; Bennostrasse 11 A, 82131 Stockdorf (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/11770
- (22) Internationales Anmeldedatum: 25. November 2000 (25.11.2000)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität: 199 57 043.4 26. November 1999 (26.11.1999) DE
- (71) Anmelder und
(72) Erfinder: FORSSMANN, Wolf-Georg [DE/DE]; Blücherstrasse 5, 30175 Hannover (DE).
- (74) Anwälte: MEYERS, Hans-Wilhelm usw.; Postfach 10 22 41, 50462 Köln (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: NOVEL β -DEFENSINS

(54) Bezeichnung: NEUE β -DEFENSINE

mBD5 QDINSKRACYREGGEC-LQRCIGLFHKIGTCNFRF-KCCKFQIPEKKTIL
mBD6 QKINEPVSCIRNGGIC-QYRCIGLRHKIGTCGSPF-KCCK

B

mBD1 ILTSLGRRTDQYKCLQHGGFCLRSSCPSTNKLOGTCKPDKPNCCKS
mBD2 SLKSIGYEAELDHCHTNGGYCVRAICPPSARRPGSCFPEKNFCCKYMK
mBD3 KKINNPVSCLRKGGRC-WNRCIGNTRQIGSCGVVFLKCCKRK
mBD4 FTQIINNPTCMTNGAIC-WGFCPTAFRQIGNCGHFKVRCCIR
mBD5 QDINSKRACYREGGEC-LQRCIGLFHKIGTCNFRF-KCCKFQIPEKKTIL
mBD6 QKINEPVSCIRNGGIC-QYRCIGLRHKIGTCGSPF-KCCK

hBD1 GNFLTGLGHRSDHYNVSSGGQCLYSACPIFTKIQGTGYRGKAKCCK
hBD2 GIGDPVTCCLKSGAICHVFECPRRYKQIGTCGLPGTKCCCKP

A

(57) Abstract: The invention relates to beta-defensins of the formula Z^1 -RCIGLXHKIGTC- Z^2 , wherein X = F or R and Z^1 and Z^2 are equal to each other or different from one another. Z^1 represents a substituted or unsubstituted amino acid residue, having at least one additional cysteine. Z^2 represents either a peptide residue of up to 20 amino acids, having at least two immediately adjacent cysteines or a carboxyl group or derivatized carboxyl group. The novel defensins can be used as antibiotic medicaments.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 01/38349 A3



LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen**Recherchenberichts:**

10. Mai 2002

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(57) **Zusammenfassung:** β -Defensine der Formel Z^1 -RCIGLXHKIGTC- Z^2 wobei X = F oder R ist und Z^1 und Z^2 gleich oder verschieden sind, Z^1 einen substituierten oder unsubstituierten Aminosäurerest mit mindestens einem weiteren Cys bedeutet, Z^2 entweder ein Peptidrest von bis zu 20 Aminosäuren ist, mit mindestens zwei unmittelbar benachbarte Cys oder eine Carboxylgruppe oder derivatisierte Carboxylgruppe bedeutet. Die beschriebenen Defensine können als antibiotisch wirksame Arzneimittel eingesetzt werden.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 00/11770

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07K14/47 A61K38/17

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07K A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, PAJ, MEDLINE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99 13080 A (ZYMOGENETICS INC) 18 March 1999 (1999-03-18) page 1 -page 3	1-7
A	LIU L ET AL: "Structure and mapping of the human beta-defensin HBD-2 gene and its expression at sites of inflammation" GENE,NL,ELSEVIER BIOMEDICAL PRESS. AMSTERDAM, vol. 222, no. 2, November 1998 (1998-11), pages 237-244, XP004150052 ISSN: 0378-1119 page 237, column 2 page 242, column 2, last paragraph	1-7

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 August 2001

Date of mailing of the international search report

10/08/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Celler, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/11770

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9913080 A	18-03-1999	AU 9391593 A EP 1012285 A	29-03-1999 28-06-2000

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07K14/47 A61K38/17

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07K A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, PAJ, MEDLINE, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 99 13080 A (ZYMOGENETICS INC) 18. März 1999 (1999-03-18) Seite 1 -Seite 3	1-7
A	LIU L ET AL: "Structure and mapping of the human beta-defensin HBD-2 gene and its expression at sites of inflammation" GENE,NL,ELSEVIER BIOMEDICAL PRESS. AMSTERDAM, Bd. 222, Nr. 2, November 1998 (1998-11), Seiten 237-244, XP004150052 ISSN: 0378-1119 Seite 237, Spalte 2 Seite 242, Spalte 2, letzter Absatz	1-7



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

2. August 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

10/08/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Celler, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

In internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/11770

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9913080 A	18-03-1999	AU 9391598 A EP 1012285 A	29-03-1999 28-06-2000

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)